

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

第2729859号

(45) 発行日 平成10年(1998) 3月18日

(24) 登録日 平成 9 年(1997) 12月19日

(51) Int.Cl.⁸
A 6 1 K 47/38

識別記号 庁内整理番号

F I
A 6 1 K 47/38

技術表示箇所

B

請求項の数14(全 10 頁)

(21) 出願番号 特願平6-522964
(86) (22) 出願日 平成 5 年(1993) 11月10日
(86) 国際出願番号 P C T / J P 9 3 / 0.1 6 3 6
(87) 国際公開番号 W O 9 4 / 2 3 7 5 0
(87) 国際公開日 平成 6 年(1994) 10月27日
(31) 優先権主張番号 特願平5-112345
(32) 優先日 平 5 (1993) 4 月16日
(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(73) 特許権者 999999999
わかもと製薬株式会社
東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号
(72) 発明者 武内 正史
東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号
わかもと製薬株式会社内
(72) 発明者 高橋 浩恵
東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号
わかもと製薬株式会社内
(72) 発明者 高橋 利枝
東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号
わかもと製薬株式会社内
(74) 代理人 弁理士 中村 稔 (外6名)

審査官 弘 實 謙二

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 可逆性熱ゲル化水性医薬組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】 薬理的治療または診断に用いられる有効量の薬剤を含有する可逆性熱ゲル化水性医薬組成物であって、メチルセルロース（メトキシ基の含有率が26～33%の範囲であるもの）0.2～2.1（W/V）%、クエン酸1.2～2.3（W/V）%、ポリエチレングリコール0.5～13（W/V）%と組成物のpHを3～10の範囲に調整するために十分な量の医薬的に容認し得るpH調整剤を含有することを特徴とする上記の組成物。

【請求項 2】 薬理的に有効な薬剤が化学療法薬、抗生物質、抗アレルギー薬、抗炎症薬、縮瞳剤、ビタミン類、血管収縮薬、抗ヒスタミン剤、散瞳剤、緑内障治療薬、白内障治療薬、局所麻酔薬、眼科用診断剤、免疫抑制剤、代謝拮抗剤、充血除去剤、自律神経剤、糖尿病性網膜症治療剤、アミノ酸類、およびそれらの混合物からな

る群より選ばれる請求項 1 記載の眼科用水性医薬組成物。

【請求項 3】 薬剤がアムホテリシンB、ノルフロキサシン、硝酸ミコナゾール、オフロキサシン、イドクスウリジン、クロラムフェニコール、コリスチンメタンスルホン酸ナトリウム、カルベニシリンナトリウム、硫酸ゲンタマイシン、フマル酸ケトチフェン、クロモグリク酸ナトリウム、3' - (1H-テトラゾール-5-イル) オキサニリックアシド、リン酸ベタメタゾンナトリウム、デキサメタゾン、フルオロメトロン、グリチルリチン酸ジカリウム、塩化リゾチーム、ジクロフェナクナトリウム、プラノプロフェン、インドメタシン、酢酸コルチゾン、アズレン、アラントイン、イブシロン-アミノカプロン酸、塩酸ピロカルピン、カルバコール、フラビンアデニンジヌクレオチド、リン酸ピリドキサル、シアノ

コバラミン、硝酸ナファゾリン、塩酸フェニレフリン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ジフェンヒドラミン、トロピカミド、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、グルタチオン、ピレノキシシ、塩酸オキシブプロカイン、塩酸リドカイン、フルオレセインナトリウム、シクロスボリン、アザチオプリン、フルオロウラシル、テガフル、塩酸エビネフリン、メチル硫酸ネオスチグミン、〔5-（3-チエニル）テトラゾール-1-イル〕酢酸、コンドロイチン硫酸ナトリウムからなる化合物の群より選ばれる請求項2記載の組成物。

【請求項4】化学療法薬がイドクスウリジンまたはノルフロキサシン、抗生物質が硫酸ゲンタマイシン、抗アレルギー薬が3'-（1H-テトラゾール-5-イル）オキサニリックアシドまたはクロモグリク酸ナトリウム、抗炎症薬がリン酸ベタメタゾンまたはプラノプロフェン、ビタミン類がフラビンアデニンジヌクレオチド、局所麻酔薬が塩酸リドカイン、血管収縮薬が硝酸ナファゾリン、縮瞳薬がピロカルピン塩酸塩、緑内障治療薬がマレイン酸チモロール、白内障治療薬がピレノキシシ、免疫抑制剤がシクロスボリン、代謝拮抗剤がフルオロラウシル、眼科用診断薬がフルオレセインナトリウム、散瞳薬がトロピカミド及び糖尿病性網膜治療剤が〔5-（3-チエニル）テトラゾール-1-イル〕酢酸である請求項2記載の組成物。

【請求項5】薬理的に有効な薬剤が寄生性皮膚疾患用剤、化膿性疾患用剤、消炎鎮痛剤、鎮痒剤、局所麻酔剤及び外皮用殺菌消毒剤からなる群より選ばれる請求項1記載の局所または皮膚科用水性医薬組成物。

【請求項6】薬剤がクロトリマゾール、サリチル酸、ピフォナゾール、シッカニン、酢酸ビスデカリニウム、スルファメトキサゾールナトリウム、エリスロマイシン、硫酸ゲンタマイシン、インドメタシン、ケトプロフェン、ジフェンヒドラミン、塩酸プロカイン、塩酸リドカイン、ヨウ素、ポビドンヨード、塩化ベンザルコニウム、グルコン酸クロルヘキシジン、吉草酸ベタメタゾン、フルオシノロンアセトニドからなる化合物より選ばれる請求項5記載の組成物。

【請求項7】寄生性皮膚疾患用剤がクロトリマゾール、化膿性疾患用剤が硫酸ゲンタマイシン、消炎鎮痛剤がインドメタシン、鎮痒剤がジフェンヒドラミン、局所麻酔剤が塩酸リドカイン及び外皮用殺菌消毒剤がポビドンヨードである請求項5記載の組成物。

【請求項8】薬理的に有効な薬剤が抗ヒスタミン剤、生殖器官用剤、耳鼻科用剤、気管支拡張剤、代謝拮抗剤、催眠鎮痛剤、解熱鎮痛消炎剤、副腎ホルモン剤、局所麻酔剤、化膿性疾患用剤、及び合成抗菌剤並びにそれらの混合物からなる群から選ばれる請求項1記載の体腔に投与するための水性医薬組成物。

【請求項9】薬剤が塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、クロトリマゾール、硝酸ミコナ

ゾール、塩酸テトリゾリン、硝酸ナファゾリン、フマル酸ケトチフェン、アミノフィリン、フルオロウラシル、ジアゼパム、アスピリン、インドメタシン、スリダク、フェニルブタゾン、イブプロフェン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、ヒドロコルチゾン、塩酸リドカイン、スルフィソキサゾール、カナマイシン、トブラマイシン、エリスロマイシン、ノルフロキサシン及びナリジクス酸からなる化合物より選ばれる請求項8記載の組成物。

10 【請求項10】抗ヒスタミン剤が塩酸ジフェンヒドラミン、生殖器官用剤が硝酸ミコナゾール、耳鼻科用剤が塩酸テトリゾリン、気管支拡張剤がアミノフィリン、代謝拮抗剤がフルオロウラシル、催眠鎮静剤がジアゼパム、解熱鎮痛剤がインドメタシン、副腎ホルモン剤がデキサメタゾン、局所麻酔剤が塩酸リドカイン、化膿性疾患用剤がエリスロマイシン及び合成抗菌剤がノルフロキサシンである請求項8記載の組成物。

【請求項11】メチルセルロースの2.0%水溶液が20℃において粘度13~12,000ミリパスカル・秒である請求項1記載の組成物。

20 【請求項12】ポリエチレングリコールが重量平均分子量300~50,000である請求項1記載の組成物。

【請求項13】組成物のゲル化温度が約20℃~約40℃で、該組成物がこの温度よりも低い温度で液体である請求項1記載の組成物。

【請求項14】医薬的に容認しえる緩衝剤、塩、保存剤及び可溶化剤の少なくとも1種を包含している請求項1記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

30 技術分野

本発明は、薬効成分、メチルセルロース、クエン酸及びポリエチレングリコール（以下PEGと略称する）を配合した可逆性熱ゲル化水性医薬組成物、更に詳しくは該水性医薬組成物が室温またはそれ以下で流動可能な液体で哺乳動物の目や体腔に投与した場合または皮膚に塗布した場合、哺乳動物の体温でゲル化し、それによって薬効成分の生物学的利用能を増加せしめ長時間にわたり薬効が持続する特性を有する水性医薬組成物に関する。

背景技術

40 これまで、治療を必要とする哺乳動物に薬効成分を効率良く放出する水性医薬組成物として室温またはそれ以下では液体で、哺乳動物の体温で半固体又はゲル化する水性医薬組成物がいくつも開示されている。米国特許第4,188,373号にはブルロニック〔商品名PLURONIC〕の水性組成物が熱によってゲル化し、ブルロニックの濃度を調整することによって希望のゾルーゲル転移温度が得られる熱ゲル化水性医薬組成物が開示されている。また、米国特許第4,474,751号、第4,474,752号、第4,474,753号及び第4,478,822号には熱ゲル化水性医薬組成物を用いた薬剤放出系が記載されている。これらの系の特徴は

pHおよび/またはイオン濃度ならびに重合体濃度を調整することによってゾル-ゲル転移温度および/またはゲルの硬さを変えることができることである。さらに最近では、pH変化と温度上昇との同時変化により局所でゲル化する水性医薬組成物(特許W091/19481)が提案されている。

しかしながら、これら上記の水性組成物に用いられているゲル化物質はまだ治療を必要とする全ての部位での安全性が確立されておらずかつ水性組成物中の重合体濃度が高いので液体状態での粘度が高くなり治療を必要とする部位(例えば目)によっては使用しにくいという難点がある。特開昭62-181228にはイオン強度によるゾル-ゲル相転移水性医薬組成物が開示されている。これは前記の熱ゲル化水性医薬組成物に比べ、ゾル-ゲル相転移を起こす物質の濃度を10~100倍低い濃度におさえられること及び貯蔵中の環境温度の上昇によるゲル化の危険性の無いことを特徴としているが、特定の部位(例えば目)にしか適用できない。

一方、メチルセルロース水溶液が加熱によりゲル化し冷却によってゾル状態に戻る、すなわちゾル-ゲル相転移が可逆的であることはよく知られており、その機構についての研究はかなり行われている。

大場は、メチルセルロース水溶液を一定の速度で加熱してゲルを生成させ、メチルセルロースの重合度や濃度とゲル化温度との相関関係及びイオンの添加によるゲル化温度の変化を報告している(函館工業高等専門学校紀要 22号、113-120、1987)。しかしながら、哺乳動物の体温付近でゲル化するメチルセルロース配合水性組成物については何ら記載されていない。

またE. Heymannはメトキシ基含有率35.4%のメチルセルロース水溶液(メチルセルロース濃度:1.6%)を用いて塩との組み合わせによるゾル-ゲル転移温度を測定している。しかしながら、本発明者らの実験によれば本発明に用いられるメチルセルロース(メトキシ基含有率:26~33%)では、塩濃度が0.2molのメチルセルロース水溶液(メチルセルロース濃度:1.6%)では哺乳動物の体温付近で全くゲル化しない。

発明の開示

本発明者らは、治療を必要とするすべての部位に適用可能な安全性の確立しているゲル化物質を用いて室温またはそれ以下で液体で哺乳動物の体温でゲル化する水性医薬組成物を開発するため鋭意研究を重ねた結果、メチルセルロース、クエン酸及びある範囲の分子量のPEGを適当量配合することにより局所の温度でゲル化し、かつ、投与後に不快感のない優れた水性医薬組成物が得られることを見出し本発明を完成した。

すなわち、本発明は、薬理的治療または診断に用いられる有効量の薬剤を含有する可逆性熱ゲル化水性医薬組成物であって、メチルセルロース(メトキシ基の含有率が26~33%の範囲であるもの)0.2~2.1(W/V) %、

クエン酸1.2~2.3(W/V) %、ポリエチレングリコール0.5~13(W/V) %と組成物のpHを3~10の範囲に調整するために十分な量の医薬的に容認し得るpH調整剤を含有することを特徴とする上記の組成物にかかるものである。本発明の水性医薬組成物は、室温またはそれ以下で流動性が良いので治療を必要とする部位に一定量を投与又は塗布することが容易でかつ適用後速やかにゲル化するのですべての部位において薬剤の滞留性が良く、長時間にわたり薬効を持続させることができる。

本発明の組成物の優れた特性の一つは、重合体であるメチルセルロースの濃度が低いので哺乳動物の体温より低い温度では粘性の低い液体であり、治療を必要とする哺乳動物と接触させたときは速やかに非常に高粘度の半固体又はゲルを形成することである。更にもう一つの特性は、低粘性の液体なので治療部位への到達が速かつ接触性が良いことである。さらにもう一つの特性は、眼刺激性が無いので皮膚や体腔に用いた場合でも患者に与える苦痛を最小限に止めることができることである。

本発明で用いられるメチルセルロース(メトキシ基含有率:26%~33%)は、その2%水溶液の20℃における粘度が13~12,000ミリパスカル・秒の範囲のものであればいずれのメチルセルロースでも単独または混合して使用することができる。メトキシ基の含有率は水に対する溶解性の観点から26%から33%の範囲内が好ましい。このようなメチルセルロースは信越化学工業(株)からはメトローズSM15、同SM25、同SM100、同SM400、同SM1500、同SM4000、同SM8000(数字は2%水溶液の20℃粘度のミリパスカル・秒値)、松本油脂製薬工業(株)からはマーボロズM又はダウケミカル社からはメトセルAという商品名で販売されており、いずれも容易に入手することができる。

本発明に用いられるPEGは、PEG-200、-300、-600、-1,000、-1,540、-2,000、-4,000、-6,000、-20,000、-50,000、-500,000、-2,000,000及び-4,000,000の商品名で和光純薬工業(株)からマクロゴール-200、-300、-400、-600、-1,500、-1,540、-4,000、-6,000、及び-20,000の商品名で日本油脂(株)より販売されている。

本発明に用いられるPEGの重量平均分子量は300~50,000が好ましく、1,000~20,000が特に好ましい。重量平均分子量が300より低い場合には局部でゲル化しにくく、重量平均分子量が50,000より高いと液体状態での粘度が高くなり好ましくない。2種以上のPEGを混合して重量平均分子量を上記の至適範囲内に調整することも可能である。

本発明の可逆性熱ゲル化水性医薬組成物の実施態様としては、メチルセルロースとクエン酸とPEGの濃度範囲が以下の理由により限定される。

本発明に用いられるメチルセルロースの濃度は、0.2~2.1(W/V) %の範囲で、濃度が0.2(W/V) %より低い

場合は局所でのゲルは生成しにくく、また、2.1 (W/V) %より高い場合はゾルの粘度が高すぎて投与量が不正確になるので好ましくない。

クエン酸の濃度は、1.2~2.3 (W/V) %の範囲で、濃度が1.2 (W/V) %より低い場合は局所でのゲルが生成しにくく、また、濃度が2.3 (W/V) %より高くなると眼刺激の点で好ましくない。

PEGの濃度は0.5~13 (W/V) %の範囲で、濃度が0.5 (W/V) %より低い場合は局所でのゲルが生成しにくく実用性に乏しく、また、13 (W/V) %より高いとゾルの粘度が高くなり好ましくない。

また組成物のゲル化温度は、室温またはそれ以下では液体であり哺乳類の体温でゲル化することが所望されることから、約20℃~約40℃であることが好ましい。

本発明の水溶性医薬組成物は、たとえば目、皮膚及び体腔の疾患の治療又は診断に用いられる。本発明の組成物に含まれる哺乳動物の目に施すことのできる薬剤又は診断剤の例を以下に示す。化学療法薬としては、例えば、
 アムホテリシンB、ノルフロキサシン、硝酸ミコナゾール、
 オフロキサシン及びイドクスウリジン；抗生物質としては、
 例えばクロラムフェニコール、コリスチンメタン
 スルホン酸ナトリウム、カルベニシリンナトリウム及び
 硫酸ゲンタマイシン；抗アレルギー薬として3'-
 (1H-テトラゾール-5-イル) オキサニリックアシド
 (以下、MTCCと略す。)、フマル酸ケトチフェン及びク
 ロモグリク酸ナトリウム；抗炎症薬としてリン酸ベタメ
 タゾンナトリウム、デキサメタゾン、フルオロメトロ
 ン、グリチルリチン酸ジカリウム、塩化リゾチーム、ジ
 クロフェナクナトリウム、プラノプロフェン、インドメ
 タシン、酢酸コルチゾン、アズレン、アラントイン及び
 イブシロン-アミノカプロン酸；縮瞳剤として塩酸ピロ
 カルピン及びカルバコール；ビタミン類としてフラビン
 アデニンジスクレオチド、リン酸ピリドキサル及びシ
 アノコバラミン；血管収縮薬として硝酸ナファゾリン及
 び塩酸フェニレフリン；抗ヒスタミン剤としてマレイン
 酸クロルフェニラミン及び塩酸ジフェンヒドラミン；散
 瞳剤としてトロピカミド；緑内障治療薬としてマレイン
 酸チモロール及び塩酸カルテオロール；白内障治療薬と
 してグルタチオン及びピレノキシン；局所麻酔薬として
 塩酸リドカイン及び塩酸オキシブプロカイン；眼科用診
 断剤としてフルオレセインナトリウム；免疫抑制剤とし
 てシクロスポリン及びアザチオプリン；代謝拮抗剤とし
 てフルオロウラシル及びテガフル；充血除去剤として
 塩酸エピネフリン；糖尿病性網膜症治療剤として〔5-
 (3-チエニル) テトラゾール-1-イル〕酢酸（以
 下、TATと略す。）；アミノ酸類としてコンドロイチン
 硫酸ナトリウム及びアミノエチルスルホン酸；自律神経
 剤としてメチル硫酸ネオスチグミン及びそれらの混合物
 があげられるが、目の症状及び病巣の治療に他の薬剤を
 使用することもできる。

本発明の組成物に含まれる哺乳動物の皮膚に施すことのできる薬剤の例を以下に示す。寄生性皮膚疾患用剤としては、
 ビフオナゾール、シッカニン、酢酸ビスデカリニウム、
 クロトリマゾール及びサリチル酸；化膿性疾患用剤として
 スルファメトキサゾールナトリウム、エリスロマイシン及び
 硫酸ゲンタマイシン；消炎鎮痛剤としてはインドメタシン、
 ケトプロフェン、吉草酸ベンメタゾン及びフルオシノロン
 アセトニド；鎮痒剤としてはジフェンヒドラミン；局所麻
 酔剤としては塩酸プロカイン及び塩酸リドカイン、外皮用
 殺菌消毒剤としてはヨウ素、ポビドンヨード、塩化ベン
 ザルコニウム及びグルコン酸クロルヘキシジンがあげら
 れる。

本発明の組成物に含まれる哺乳動物の体腔すなわち直腸、
 尿道、鼻腔、膣、耳道、口腔または口窩に施すことので
 きる薬剤の例を以下に示す。抗ヒスタミン剤としては塩
 酸ジフェンヒドラミン及びマレイン酸クロルフェニラミ
 ン；生殖器官用剤としてはクロトリマゾール、硝酸ナフ
 ザノリル、フマル酸ケトチフェン及び硝酸ミコナゾール；
 耳鼻科用剤としては塩酸テトリソリン；気管支拡張剤とし
 てはアミノフィリン；代謝拮抗剤としてはフルオロウラ
 シン；催眠鎮静剤としてはジアゼパム；解熱鎮痛消炎剤
 としてはアスピリン、インドメタシン、スリダク、フェ
 ニルブタゾン及びイブプロフェン；副腎ホルモン剤とし
 てはデキサメタゾン、トリアムシノロン及びヒドロコル
 チゾン；局所麻酔剤としては塩酸リドカイン；化膿性疾
 患用剤としてはスルフィソキサゾール、カナマイシン、
 トブラマイシン及びエリスロマイシン；合成抗菌剤とし
 てはノルフロキサシン及びナリジク酸があげられる。

有効薬剤の含有量は、薬剤の種類により異なるが、一般的
 には約0.001%から10重量%の範囲内であることが好ま
 しい。

本発明の組成物に用いられるpH調整剤としては塩酸、
 硫酸、ホウ酸、リン酸、酢酸などの種類、水酸化ナトリ
 ウム、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、ト
 リエタノールアミンなどの塩基類があげられる。

本発明の水溶性医薬組成物は必要に応じて医薬的に容認
 し得る緩衝剤、塩、保存剤及び可溶化剤などを含むこと
 ができる。保存剤としては塩化ベンザルコニウム、塩化
 ベンゼトニウムおよびグルコン酸クロルヘキシジンなど
 の逆性石鹼類、メチルパラベン、エチルパラベン、プロ
 ビルパラベン及びブチルパラベンなどのパラベン類、ク
 ロロブタノール、フェニルエチルアルコール及びベンジ
 ルアルコールなどのアルコール類、デヒドロ酢酸ナトリ
 ウム、ソルビン酸及びソルビン酸ナトリウムなどの有機
 酸及びその塩類が使用できる。また、界面活性剤がキレ
 ート剤を適宜加えることもできる。これらの成分は一般
 に約0.001~2重量%、好ましくは約0.002~1重量%の
 範囲で用いられる。緩衝剤としてはリン酸、ホウ酸、酢
 酸、酒石酸、乳酸及び炭酸などの酸のアルカリ金属塩

類、グルタミン酸、イブシロンアミノカプロン酸、アスパラギン酸、グリシル、アルギニン及びリジンなどのアミノ酸類、タウリン、トリスアミノメタンなどがあげられる。これらの緩衝剤は組成物のpHを3～10に維持するのに必要な量を組成物に加える。

可溶化剤としては、ポリソルベート80、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油及びシクロデキストリンがあげられ、0～15重量%の範囲で用いられる。

本発明の水性医薬組成物の製法は、特に限定されるものではないが、例えばクエン酸塩とPEGを滅菌精製水に溶解し、その溶液のpHをpH調整剤で調整し、薬剤と必要により保存剤を加えた後、予め滅菌精製水にメチルセルロースを溶解した溶液を加え、再度pHを調整し、滅菌精製水でメスアップし氷冷しながら混合物を撹拌する。必要ならばこの後に各種の添加剤、例えば緩衝剤、塩及び保存剤が加えられる。また薬剤が難溶性又は不溶性である場合には、懸濁させるか又は可溶化剤で可溶化させて使用する。

図面の簡単な説明

図1は水性組成物中のメトローズ濃度およびpHとゲル化温度との関係を示す。縦軸はメトローズSM400濃度 (W/V) %を、横軸はpHを表す。

図2は水性組成物の点眼後の家兎血中濃度と時間との関係を示す。縦軸はチモロール濃度 (ng/ml) を、横軸は時間 (hr) を表す。

発明を実施するための最良の形態

以下の実施例は、本発明の様々な態様を説明するものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

【実施例】

実施例1

滅菌精製水50mlにクエン酸2.3g、ポリエチレングリコール4000 (重量平均分子量3000、和光純薬工業 (株) 製) 6.0g、クロロブタノール0.5gを溶解させる。これに、イドクスウリジン0.1gを3N水酸化ナトリウム10mlに溶解させたものとメトローズSM400 (信越化学工業 (株) 製) 0.5gを25mlの滅菌精製水に溶解させたものを加える。3N水酸化ナトリウムでpHを6.0に調整し、滅菌精製水で100mlにメスアップし、氷冷しながらよく撹拌して溶解させ点眼剤とする。

実施例2

滅菌精製水50mlにクエン酸2.3g、ポリエチレングリコール4000 6.0gを溶解させ、3N水酸化ナトリウムでpH5.0に調整する。これにノルフロキサシン0.3g、塩化ベンザルコニウム0.005gを加え、さらに、メトローズSM400 0.5gを25mlの滅菌精製水に溶解させたものを加える。3N水酸化ナトリウムでpHを5.5に調整し、滅菌精製水で100mlにメスアップし、氷冷しながらよく撹拌して溶解させ点眼剤とする。

実施例3～6

実施例2に従い、同様の方法で、第1表に示す組成の

点眼剤とする。

実施例7

約60℃に予熱した滅菌精製水50mlにメチルパラベン0.026g、プロピルパラベン0.014gを加え、よく撹拌して溶解する。この液を室温まで冷却した後、クエン酸2.3g、ポリエチレングリコール4000 6.0g、クロロブタノール0.25gを加えて溶解させ、モノエタノールアミンでpHを5.0に調整する。これに、MTCC0.1gを加え、さらに、メトローズSM400 0.5gを25mlの滅菌精製水に溶解したものを加える。モノエタノールアミンでpHを5.5に調整し、滅菌精製水で100mlにメスアップし、氷冷しながらよく撹拌して溶解させ点眼剤とする。

実施例8

実施例7に従い、同様の方法で、表1に示す組成の点眼剤とする。

実施例9

滅菌精製水50mlにブранаプロフェン0.1g、クエン酸2.3g、ポリエチレングリコール4000 6.0gを加えよく撹拌し、モノエタノールアミンでpHを6.5に調整する。これに塩化ベンザルコニウム0.005gを加え、さらに、メトローズSM400 0.5gを25mlの滅菌精製水に溶解したものを加える。モノエタノールアミンでpHを7.4に調整し、滅菌精製水で100mlにメスアップし、氷冷しながらよく撹拌して溶解させ点眼剤とする。

実施例10

約60℃に予熱した滅菌精製水50mlにメチルパラベン0.026g、プロピルパラベン0.014gを加え、よく撹拌して溶解する。この液を室温まで冷却した後、硝酸ナファゾリン0.05g、クエン酸三ナトリウム二水和物3.5g、ポリエチレングリコール4000 6.0gを加えて溶解する。これに、メトローズSM400 0.5gを25mlの滅菌精製水に溶解したものを加えてよく撹拌する。1N塩酸でpHを5.8に調整し、滅菌精製水で100mlにメスアップし、氷冷しながらよく撹拌して溶解させ点眼剤とする。

実施例11～13

実施例10に従い、同様の方法で、表1に示す組成の点眼剤とする。

実施例14

滅菌精製水50mlにマレイン酸チモロール0.34g、クエン酸三ナトリウム二水和物3.5g、ポリエチレングリコール4000 6.0g、塩化ベンザルコニウム0.005gを加えて溶解する。これに、メトローズSM400 0.5gを25mlの滅菌精製水に溶解したものを加えてよく撹拌する。1N塩酸または1N水酸化ナトリウムでpHを6.8に調整し、滅菌精製水で100mlにメスアップし、氷冷しながらよく撹拌して溶解させ点眼剤とする。

実施例15～19

実施例14に従い、同様の方法で、表1に示す組成の点眼剤とする。

実施例20～22

実施例14に従い、同様の方法で、表1に示す組成の皮膚科用剤とする。

実施例23

実施例10に従い、同様の方法で、表1に示す組成の皮膚科用剤とする。

実施例24～31

実施例14に従い、同様の方法で、表1に示す組成の体腔用剤とする。

表 1

実施例	処方内容	W/V%	ゲル化温度
1	イドクスウリジン	0.1	36
	SM400	0.5	
	クエン酸	2.3	
	PEG4000	6.0	
	クロロブタノール	0.5	
	3N NaOH	pH6.0へ	
2	ノハフロキサシン	0.3	36
	SM400	0.5	
	クエン酸	2.3	
	PEG4000	6.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.005	
	3N NaOH	pH5.5へ	
3	硫酸ゲンタマイシン	0.3g力価	36
	SM400	0.5	
	クエン酸	2.3	
	PEG4000	6.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.005	
	3N NaOH	pH7.0へ	
4	クロモグリク酸ナトリウム	2.0	36
	SM400	0.5	
	クエン酸	2.3	
	PEG4000	6.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.01	
	3N NaOH	pH6.5へ	
5	リン酸ベタメタゾンナトリウム	0.1	34
	SM400	0.5	
	クエン酸	2.3	
	PEG4000	6.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.01	
	ポリソルベート80	0.2	
	3N KOH	pH8.2へ	
6	塩酸リドカイン	0.5	36
	SM400	0.5	
	クエン酸	2.3	
	PEG4000	6.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.005	
	トリエタノールアミン	pH6.5へ	

実施例	処方内容	W/V%	ゲル化温度
7	MTC	0.1	36
	SM400	0.5	
	クエン酸	2.3	
	PEG4000	6.0	
	メチルパラベン	0.026	
	プロピルパラベン	0.014	
	クロロブタノール	0.25	
	モノエタノールアミン	pH5.5へ	
8	フラビンアデニンジヌクレオチド	0.05	36
	SM400	0.5	
	クエン酸	2.3	
	PEG4000	6.0	
	メチルパラベン	0.026	
	プロピルパラベン	0.014	
	ジエタノールアミン	pH6.7へ	
9	ブラスプロフェン	0.1	34
	SM400	0.5	
	クエン酸	2.3	
	PEG4000	6.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.005	
	モノエタノールアミン	pH7.4へ	
10	硝酸ナファゾリン	0.05	36
	SM400	0.5	
	クエン酸3Na2H ₂ O	3.5	
	PEG4000	6.0	
	メチルパラベン	0.026	
	プロピルパラベン	0.014	
	1N HCl	pH5.8へ	
11	塩酸ピロカルピン	0.5	36
	SM400	0.5	
	クエン酸3Na2H ₂ O	3.5	
	PEG4000	6.0	
	メチルパラベン	0.026	
	プロピルパラベン	0.014	
	クロロブタノール	0.25	
	1N HCl	pH5.2へ	
12	ピレノキシシン	0.005	36
	SM400	0.5	
	クエン酸3Na2H ₂ O	3.5	
	PEG4000	9.0	
	メチルパラベン	0.026	
	プロピルパラベン	0.014	
	1N HCl	pH6.0へ	

13

実施例	処方内容	W/V%	ゲル化温度
13	TAT	2.2	36
	SM400	0.5	
	クエン酸3Na2H ₂ O	3.5	
	PEG4000	6.0	
	メチルパラベン	0.026	
	プロピルパラベン	0.014	
	ポリソルベート80	0.005	
	1N NaOH	pH5.5へ	
14	マレイン酸チモロール	0.34	36
	SM400	0.5	
	クエン酸3Na2H ₂ O	3.5	
	PEG4000	6.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.005	
	1N HCl又は1N NaOH	pH6.8へ	
15	マレイン酸チモロール	0.34	32
	SM400	0.7	
	SM50	0.7	
	クエン酸3Na2H ₂ O	3.5	
	PEG4000	2.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.005	
	1N HCl又は1N NaOH	pH6.8へ	
16	シクロスポリン	0.05	36
	SM400	0.5	
	クエン酸3Na2H ₂ O	3.5	
	PEG4000	6.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.005	
	1N HCl	pH6.0へ	
17	フルオロウラシル	1.0	34
	SM400	0.5	
	クエン酸3Na2H ₂ O	3.5	
	PEG4000	6.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.005	
	1N NaOH	pH8.4へ	
18	フルオレセインナトリウム	1.0	34
	SM15	2.1	
	クエン酸3Na2H ₂ O	3.5	
	PEG20000	1.0	
	1N HCl又は1N NaOH	pH7.4へ	
19	トロピカミド	0.5	36
	塩酸フェニレフリン	0.5	
	SM400	0.5	
	クエン酸3Na2H ₂ O	3.5	
	PEG4000	6.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.005	
	1N HCl	pH5.5へ	

14

実施例	処方内容	W/V%	ゲル化温度
20	クロトリマゾール	1.0	26
	SM1500	2.1	
	クエン酸3Na2H ₂ O	1.8	
	PEG4000	5.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.01	
	1N HCl又は1N NaOH	pH7.0へ	
21	塩酸ジフェンヒドラミン	1.0	28
	SM1500	2.1	
	クエン酸3Na2H ₂ O	1.8	
	PEG4000	5.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.01	
	1N HCl	pH5.5へ	
22	ポビドンヨード	5.0	32
	SM1500	2.1	
	クエン酸3Na2H ₂ O	1.8	
	PEG4000	5.0	
	1N HCl	pH3.0へ	
23	インドメタシン	1.0	26
	SM1500	2.1	
	クエン酸3Na2H ₂ O	1.8	
	PEG4000	5.0	
	メチルパラベン	0.1	
	1N HCl又は1N NaOH	pH7.0へ	
24	硝酸ミコナゾール	1.0	28
	SM1500	2.1	
	クエン酸3Na2H ₂ O	1.8	
	PEG4000	5.0	
	1N HCl	pH5.5へ	
25	塩酸テトリゾリン	0.1	26
	SM1500	2.1	
	クエン酸3Na2H ₂ O	1.8	
	PEG4000	5.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.005	
	1N HCl	pH6.5へ	
26	塩酸テトリゾリン	0.1	36
	SM8000	1.0	
	クエン酸3Na2H ₂ O	1.8	
	PEG4000	5.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.005	
	1N HCl	pH6.5へ	
27	塩酸テトリゾリン	0.1	22
	SM1500	2.1	
	クエン酸3Na2H ₂ O	1.8	
	PEG4000	13.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.005	
	1N HCl	pH6.5へ	

実施例	処方内容	W/V%	ゲル化温度
28	アミノフィリン	2.5	26
	SM1500	2.1	
	クエン酸 $3\text{Na}2\text{H}_2\text{O}$	1.8	
	PEG4000	5.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.005	
	1N NaOH	pH9.0へ	
29	ジアゼパム	0.5	26
	SM1500	2.1	
	クエン酸 $3\text{Na}2\text{H}_2\text{O}$	1.8	
	PEG4000	5.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.005	
	1N HCl	pH6.5へ	
30	デキサメタゾン	0.1	26
	SM1500	2.1	
	クエン酸 $3\text{Na}2\text{H}_2\text{O}$	1.8	
	PEG4000	5.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.005	
	1N HCl	pH5.5へ	
31	エリスロマイシン	0.1	28
	SM1500	2.1	
	クエン酸 $3\text{Na}2\text{H}_2\text{O}$	1.8	
	PEG4000	5.0	
	塩化ベンザルコニウム	0.005	
	1N HCl又は1N NaOH	pH7.0へ	

試験例1 (メトロース濃度、pHとゲル化濃度)

滅菌精製水50mlにクエン酸三ナトリウム二水和物3.5g、ポリエチレングリコール4000 6.0gを溶解させ、メトロースSM400 0.3~2.0gを25mlの滅菌精製水に溶解させたものを加え、3N塩酸または3N水酸化ナトリウムでpHを3.0~10.0に調整し、滅菌精製水で100mlにメスアップし、氷冷しながらよく攪拌して溶解させ、水性組成物を調製した。その各水性組成物に関しゲル化温度を測定した。得られた結果を図1に示す。

試験例2 (ヒト使用感試験)

滅菌精製水50mlにクエン酸1.9~2.9g、ポリエチレングリコール4000 4.2gを溶解させ、3N水酸化ナトリウムでpHを6.8に調整し、滅菌精製水で100mlにメスアップし、氷冷しながらよく攪拌して溶解させ、水性組成物1~4を調製した。また、滅菌精製水50mlにクエン酸1.9~2.9g、ポリエチレングリコール4000 4.2gを溶解させ、ジエタノールアミンでpHを6.0に調整する。これにメトロースSM400 0.7gを25mlの滅菌精製水に溶解させ

たものを加え、ジエタノールアミンでpHを6.8に調整し、滅菌精製水で100mlにメスアップし、氷冷しながらよく攪拌して溶解させ、水性組成物5~8を調製した。

その各水性組成物の眼刺激性に関し、パネル20名にて官能試験を行った。評価基準は「無刺激」を「-」、「わずかにしみる」を「+」、「しみる」を「++」とした。同試験の結果を表2、3に示す。

表 2

水性組成物	メチルセルロースSM-400濃度(W/V)%	PEG4000濃度(W/V)%	クエン酸濃度 ¹⁾ (W/V)%	眼刺激
組成物1	0.7	4.2	1.9	-
組成物2	0.7	4.2	2.3	-
組成物3	0.7	4.2	2.5	+
組成物4	0.7	4.2	2.9	++

1) pH調整剤は水酸化ナトリウムを使用

表 3

水性組成物	メチルセルロースSM-400濃度(W/V)%	PEG4000濃度(W/V)%	クエン酸濃度 ¹⁾ (W/V)%	眼刺激
組成物5	0.7	4.2	1.9	-
組成物6	0.7	4.2	2.3	-
組成物7	0.7	4.2	2.5	+
組成物8	0.7	4.2	2.9	++

1) pH調整剤はジエタノールアミンを使用

表2、3の結果から明らかなように、クエン酸塩の種類に係わらずクエン酸の濃度を2.5(W/V)%以上にしたときは眼刺激が生じる。それに対し、本発明の水性組成物に眼刺激は無かった。

試験例3 (家兎房水移行試験)

実施例14においてメチルセルロース、クエン酸ナトリウム、PEGを加えず、代わりに塩化ナトリウム0.9gを加えたものを調製し、水性組成物9とした。また、実施例14においてPEGを加えないものを調製し、水性組成物10とした。実施例14、水性組成物9及び10の房水移行性に関し、雄性白色家兎(体重2.5~3.5kg)を1群6眼として用い試験した。家兎に50 μ 1点眼し、投与後10分、30分、1時間、2時間、4時間の房水中チモロール濃度を測定した。同試験の結果を表4に示す。

表

4

	房水中チモロール濃度($\mu\text{g}/\text{ml}$)				
	10分	30分	1時間	2時間	4時間
実施例14	1.2 ± 0.5	3.4 ± 0.9	3.0 ± 0.2	1.4 ± 0.3	0.2 ± 0.2
組成物 9	0.5 ± 0.3	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.3	0.4 ± 0.1	0.1 ± 0.1
組成例10	0.7 ± 0.4	1.3 ± 0.3	0.9 ± 0.1	0.5 ± 0.0	0.1 ± 0.1

表4の結果から明らかなように、本発明の水性組成物は、局所でゲル化しない点眼液に比べ長時間、高濃度を維持した。

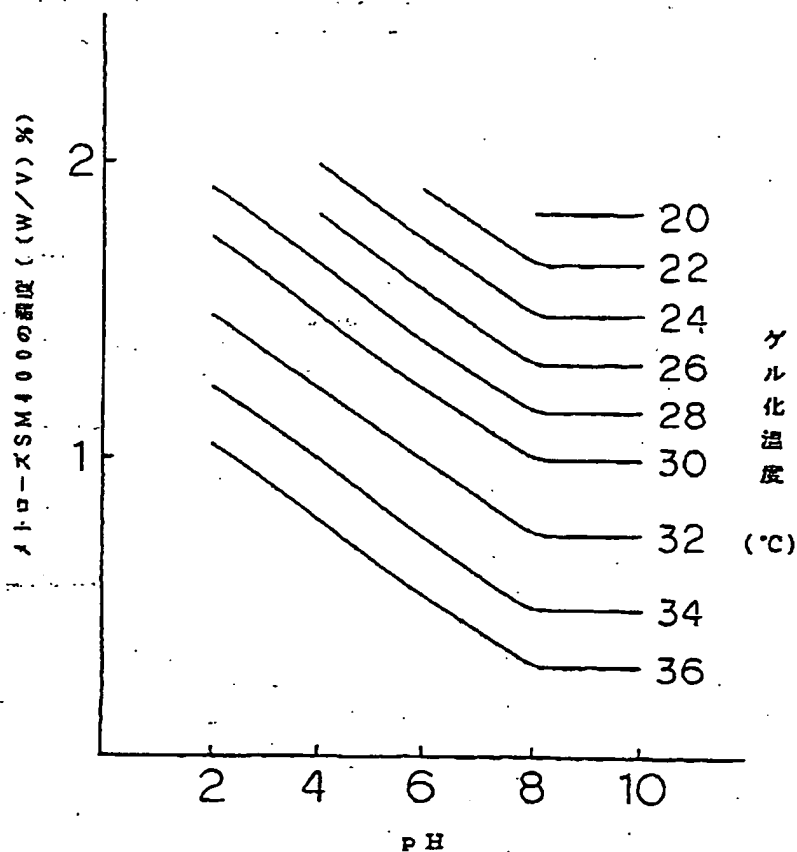
試験例4 (家兎血中移行試験)

実施例14、水性組成物9の血中移行性に関し、雄性白色家兎(体重2.5~3.5kg)を1群、5~6羽として用い

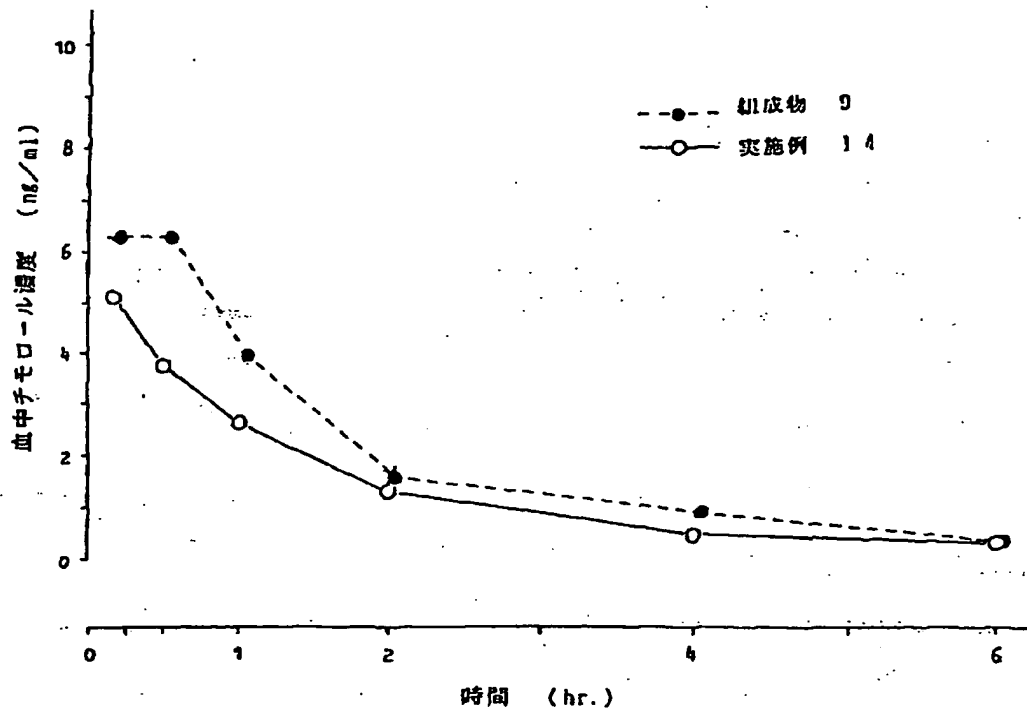
試験した。家兎に50 μ 1点眼し、投与後10分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間の血中チモロール濃度を測定した。同試験の結果を図2に示す。

図2の結果から明らかなように、本発明の水性組成物は、局所でゲル化しない点眼液に比べ、チモロールの血中移行を抑制し、全身系での副作用を低減させる。

【第1図】



【第2図】



フロントページの続き

(72)発明者 丸山 浩樹
東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号
わかもと製薬株式会社内

(72)発明者 福島 宮子
東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号
わかもと製薬株式会社内

(72)発明者 増田 恵子
東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号
わかもと製薬株式会社内

(72)発明者 小熊 徹
東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号
わかもと製薬株式会社内

(72)発明者 後藤 正義
東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号
わかもと製薬株式会社内